

ОЦЕНКА ТЕМПОВ ВЫХОДА ПАРАЦЕТАМОЛА ИЗ СИНТЕТИЧЕСКИХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА

А.А. Ракина, Е.А. Генке

aar37@tpu.ru

*Научный руководитель: Твердохлебов С.И., к.ф.-м.н., Физико-технический
институт, кафедра экспериментальной физики*

Сегодня в научном сообществе активно обсуждаются адресная доставка и возможности контролируемого высвобождения плохо растворимых в воде лекарственных препаратов. Причины этого просты: во-первых, локализация препарата позволит ускорить процесс его воздействия и, во-вторых, позволит сократить необходимые дозы, что облегчит прием для детей и стариков, а контролируемое высвобождение приведет к тому, что материал будет «пить таблетки за вас», постепенно передавая организму определенные объемы лекарства. В частности, весьма перспективными материалами для реализации эффективной доставки лекарств в организм человека представляются синтетические биodeградируемые полимерные матриксы на основе поликапролактона (PCL) и нерастворимого в воде лекарственного препарата, получаемые методом электроспиннинга [1]. Хорошие результаты были достигнуты включением в подобную матрицу ибупрофена и карведилола [2]. Целью данного исследования было создание опытных образцов матриксов на основе PCL и парацетамола и оценка темпов выхода препарата в буферную среду.

Для приготовления прядильных растворов были использованы поликапролактон (PCL) $M \sim 70,000\text{--}90,000$ г / моль (Sigma-Aldrich, Германия), гексафторизопропанол (ГФИП) (Экос-1, Россия), парацетамол (Shandong Xinhua Pharmaceutical, Китай). Фосфатно-солевой буферный раствор ($pH = 7,4$) получали путем смешивания 200 мл дистиллированной воды с 2 таблетками порошка фосфатно-солевого буфера (Биолот, Россия).

Контрольный раствор PCL (7 мас. %) готовили путем растворения 4,5 г гранул PCL в 59,8 г ГФИП. Для приготовления (8 мас. %, 16 мас. %, 32 мас. %, в пересчете на сухую массу полимера) растворов PCL с парацетамолом, в предварительно растворенный в ГФИП порошок парацетамола добавляли 4,5 г гранул PCL, затем добавляли остальную массу растворителя (в расчете 59,8 г на весь раствор). Смеси выдерживали в течение 30 ч при комнатной температуре в герметичных стеклянных контейнерах до полной гомогенизации.

Формование волокнистого материала выполнялось на установке для электроспиннинга Nanon-01 (MECC CO., Япония) на цилиндрическом коллекторе диаметром 200 мм при средней температуре в камере 23 °С и относительной влажности $\phi = 15$ %. Параметры процесса, использованные в данном исследовании, приведены в таблице 1.

*Таблица 1. Параметры процесса, оптимизированные
для подготовки нановолокон PCL, загруженных парацетамолом*

Параметр, ед. измерения	Значение	Параметр, ед. измерения	Значение
Напряжение, кВ	20	Ширина матрикса, мм	70
Скорость подачи, мл/ч	5	Диаметр иглы, мм	1.2 (18G)
Скорость вращения коллектора, об/мин	50	Расстояние между иглой и коллектором, мм	150
Объем раствора, мл	8	Частота/интервал очистки иглы, мин	10/0

Полученные матриксы показали различную адгезию к коллектору, которая усиливалась с увеличением концентрации лекарственного средства. Для отделения матрикса с загруженным парацетамолом от поверхности коллектора без повреждения структуры материала был использован изопропиловый спирт в качестве увлажняющего агента. После отделения образцы были помещены в лабораторную вакуумную камеру на 24 часа (5×10^{-3} кПа) для удаления остаточных растворителей.

Средний диаметр нановолокон определялся с помощью СЭМ (Quanta 200 3D Dual Beam, FEI Company, США). Представители каждой группы образцов, помещенные на токопроводящий скотч, подвергались напылению тонкого слоя золота, чтобы обеспечить электрический контакт материала с подложкой и предотвратить накопление отрицательного заряда на поверхности образцов. 100 слу-

чайным образом выбранных волокон были измерены с использованием программного обеспечения ImageJ (NH, USA). Средний диаметр волокна и его стандартное отклонение указаны на рис. 1.

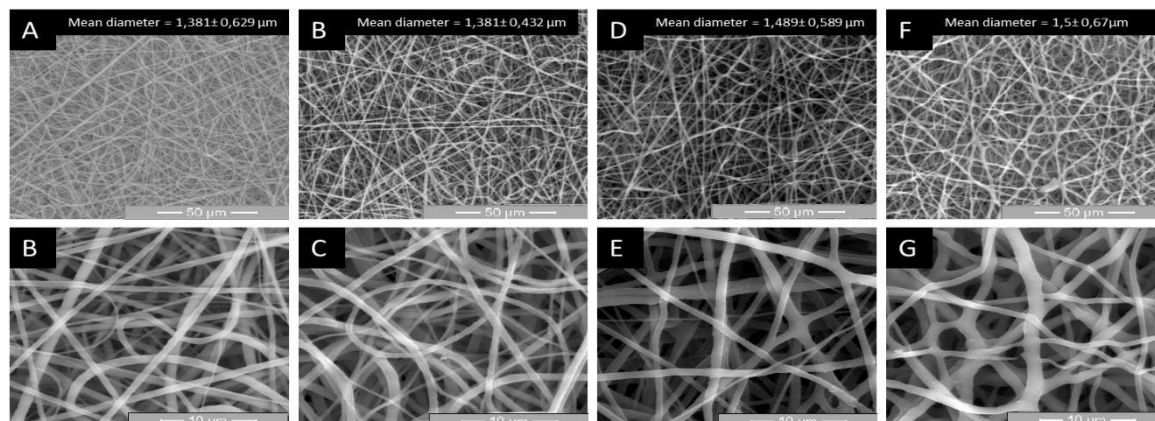


Рисунок 1. СЭМ-изображения нановолокон PCL с концентрацией 8 мас. % (B($\times 1000$), C($\times 20000$)), 16 мас. % (D, E), 32 мас. % (F, G) парацетамола (от массы сухого полимера) и контрольного образца (A, B).

Электроспиннинг прядильных растворов по выбранным параметрам (таблица 1) позволил получить ориентированные случайным образом волокна с высокоразвитой поверхностью. Были успешно получены матриксы с высоким содержанием парацетамола (рис. 1, F, G). Высокое содержание лекарственного вещества влияет на морфологию матриксов, как показано на рис. 1 и сообщалось ранее в работах [3,4]. На СЭМ-изображениях сформованных с включением парацетамола матриксов видны нановолокна с гладкой поверхностью, без видимых кристаллов, что указывает на полное проникновение парацетамола в тело волокон. В то же время, заметна тенденция к слипанию волокон при увеличении содержания лекарственного препарата. На макроскопическом уровне это явление коррелирует с изменением адгезии между матриксом и коллектором.

Для первичного анализа скорости выхода парацетамола из матрикса был выбран матрикс с 16 масс. % содержанием парацетамола. Из матрикса были вырезаны четыре квадратных образца площадью 35 мм \times 35 мм. Образцы были помещены в четыре стеклянных сосуда и закреплены с помощью держателей из нержавеющей стали. Затем 35 мл фосфатно-солевого буфера (pH = 7,2–7,4), выбранного в качестве среды, моделирующей физиологические жидкости, добавляли к каждому образцу так, чтобы полностью покрыть его поверхность. Образцы выдерживались при комнатной температуре в течение двух недель на магнитной мешалке. Через заранее определенные промежутки времени 200 мкл раствора отбирали на пробу и возвращали равный объем чистого буфера. После центрифугирования (3 мин, 50000 оборотов в минуту) образец анализировали с помощью ВЭЖХ (Agilent 1200 Infinity, Agilent Technologies, USA) для определения концентрации парацетамола. Анализ проводили с использованием колонки C18 (3,5 мкм, 75 мм \times 2 мм, МИЛИХРОМ, Россия) при 35 °С. Подвижная фаза – ацетонитрил и трифторуксусная кислота в объемном соотношении 90:10. Скорость потока элюэнта – 0,2 мл/мин, парацетамол определяли с помощью детектора диодной матрицы на длине волны 240 нм.

По результатам ВЭЖХ строились кинетические зависимости (рис. 2).

В первые 10 минут эксперимента происходит резкий скачок концентрации парацетамола, и затем наступает область насыщения. Концентрация, при достижении которой выход лекарственного препарата значительно замедляется, соответствует 60 %.

Такие быстрые темпы выхода парацетамола могут быть объяснены тем, что лекарство концентрируется преимущественно на поверхности нановолокон, а величина совокупной площади поверхности материала существенно превосходит величину его объема. Также, тот факт, что концентрация парацетамола в буферном растворе не увеличивается по достижении 60 %, возможно связан, с тем, что часть лекарства могла быть удалена вместе со спиртом в процессе отделения материала от коллектора.

Полученные результаты показали, что метод электроспиннинга может быть использован для получения нановолокон PCL с высокой концентрацией парацетамола. Для матрикса с содержанием парацетамола 16 мас. % показано, что интенсивный процесс выхода крайне короток и занимает около 10 минут, что указывает на локализацию вещества преимущественно на поверхности нановолокон.

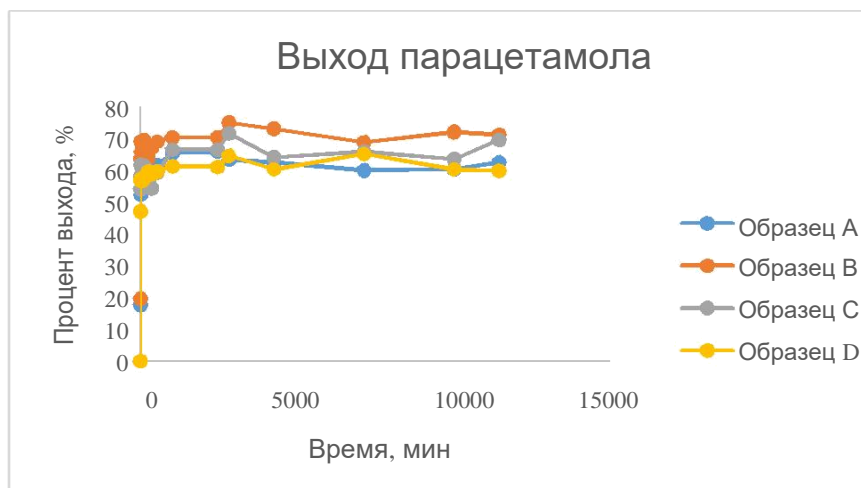


Рисунок 2. Кинетические зависимости выхода парацетамола из матриксов в буферном растворе

В дальнейшем для более детальной оценки исследуемых процессов необходимо произвести дополнительные исследования материала: изучение распределения массы препарата на поверхности и в объеме матрикса и точное определение фактического содержания лекарства в образце после за-вершения всех операций синтеза и обработки.

В целом, формирование нановолоконных материалов методом электроспиннинга представляет собой многообещающий подход к адресной доставке и контролируемому выходу плохо растворимых в воде лекарственных средств.

Исследование было финансово поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации, Федеральная целевая программа (соглашение № 14.578.21.0031, уникальный идентификатор RFMEFI57814X0031).

Список литературы

1. Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery / A.G. A.Coombes et al. //Biomaterials. – 2004. – Т. 25. – №. 2. – С. 315–325.
2. Liu H., Leonas K.K., Zhao Y. Antimicrobial properties and release profile of ampicillin from electrospon poly (ϵ -caprolactone) nanofiber yarns / H. Liu, K.K. Leonas, Y. Zhao // J Eng Fiber Fabr. – 2010. – Т. 5. – №. 4. – С. 10–19.
3. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs / T. Potrč et al. // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Т. 75. – С. 101–113.
4. Controlled release of metronidazole benzoate from poly ϵ -caprolactone electrospun nanofibers for periodontal diseases / M. Zamani et al. // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2010. – Т. 75. – №. 2. – С. 179–185.